

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Institut de thérapeutique expérimentale

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur Prof. Ed. FROMMEL

**Morphine, Chlorpromazine, Réserpine, ACTH,
narcose à l'éther et régulation thermique
chez le cobaye**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harry CHOVNICK

de

New York, Etats-Unis

Thèse N° 2438

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957

**Morphine, Chlorpromazine, Réserpine, ACTH,
narcose à l'éther et régulation thermique
chez le cobaye**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harry CHOVNICK

de

New York, Etats-Unis

Thèse N° 2438

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1957



*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
E. Frommel, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2438

Nous remercions Monsieur le Professeur Ed. Frommel, directeur de l'Institut de Thérapeutique expérimentale de la faculté de médecine de Genève de l'aide qu'il nous a apportée ainsi que l'équipe des chercheurs attachée à cet établissement.

A MA FAMILLE

I n t r o d u c t i o n

L'influence de la Morphine, de la Chlorpromazine, de la Reserpine, de l'ACTH et de la narcose à l'éther sur la thermo-régulation est d'un certain intérêt si l'on se place au point de vue de l'hypothermie dirigée, hypothermie qui sous l'influence de Laborit et son école a suscité un redoublement de l'attention des chirurgiens.

La littérature qui concerne la Morphine sur l'influence qu'elle exerce sur la température nous apprend que cet alcaloïde est réputé comme un hyperthermisant faible en clinique. Chez le lapin, le chat et le chien, c'est l'hypothermie qui se manifeste généralement. Chez l'homme, la Morphine est en général prescrite pour une cause pathologique et les perturbations de la sécrétion, soit intestinale, soit bronchique, peuvent en expliquer partiellement son effet hypothermisant. Par ailleurs, l'homme transpire sous l'influence de l'alcaloïde, et cet effet selon sa puissance peut expliquer les aberrances thermiques.

La Chlorpromazine, elle est franchement hypothermisante et dès les premières publications cet aspect de sa pharmacodynamie a été confirmé soit en expérimentation animal, soit en clinique (1-13).

La réserpine a été moins explorée au point de vue de sa résultante sur les centres de la thermicité et c'est vraisemblablement la discrétion de cette réponse qui explique le silence qui enveloppe cet effet (14).

L' A C T H si nous en jugeons par la littérature semble également une hormone peu active sauf dans des cas bien déterminés et qui relèvent de la clinique et des résultats de son effet général plus que son effet sur la thermorégulation.

Quant à la narcose à l'éther son action hypothermisante est bien connue, mais n'a pas été comparée à celle de la Chlorpromazine et c'est précisément cette comparaison qui nous importe.

Nous pouvons donc, de prime abord, dire que le sujet de notre dissertation n'est pas nouveau, et qu'il ne peut intéresser le corps médical qu'au titre de la comparaison de puissance et de la durée des modifications de la thermogénèse.

Malgré l'exiguité du champ que nous sommes assignés, nous pensons faire oeuvre utile en publiant nos observations et ceci à titre documentaire plus qu'au titre d'une discussion pharmacodynamique.

Méthodologie.

Nos expériences ont été faites chez le cobaye et ceci pour la double raison d'une statistique facile et parce que cet animal réduit que très peu son rythme respiratoire sur l'influence de la Morphine.

Les expériences sont faites sur des lots de cinq animaux dont la moyenne thermique est rapportée. Le cobaye est beaucoup plus constant dans sa température diurne que le lapin, les variations horaires sont insignifiantes lorsque le cobaye se trouve dans un local peu éclairé et de température égale.

Les épreuves faites de la mensuration thermique de témoins nous ont confirmé cette stabilité. La température rectale oscille autour de 38°, mais individuellement peut être de 39°.

La lecture du degré thermique se fait sur un thermomètre spécial, l'embout est enfoncé à une distance égale de la marge anale pour chaque animal, l'expérimentateur par une légère pression ventrale évacue le rectum de son contenu avant la mise en place du thermomètre.

Nos animaux sont injectés de 10 mg/kg s.c. de Morphine et d'une dose égale de Chlorpromazine. La Réserpine est administrée en injections sous-cutanées à la posologie de 100 gamma/kg. Cette posologie active a été calculée sur l'effet d'autres expériences faites sur la tension artérielle chez le lapin (15).

Quant à l'ACTH la dose a été de 150 gamma/Kg s.c. Encore ici cette dose a été choisie sur certains tests pharmacologiques de puissance. La narcose à l'éther a été pratiquée dans des circonstances les plus homologables, c'est à dire sous une cloche de verre de 4 litres environ, reposant elle-même sur un plancher de verre. L'expérimentateur introduit par l'extrémité supérieure de la cloche qui est percée, une quantité toujours égale d'éther "pro narcosi" Siegfried (7cc); cet éther est retenu par un tampon de ouate situé au dessous de l'orifice par lequel l'éther est versé.

La durée de cette narcose est de 30 minutes, elle est rapidement réversible. La pression barométrique et l'annotation de la température ambiante sont inscrites sur les protocoles pour nous donner la raison de quelques variantes dans nos résultats expérimentaux.

Nous projetons nos courbes sous formes de diagrammes où chaque trait représente la moyenne thermique de 5 animaux et pour saisir plus exactement la chronologie de la valeur de la déviation thermique, nous calculons encore en cm² la surface de cette courbe d'avec l'horizontale.

Température normale
18°C.

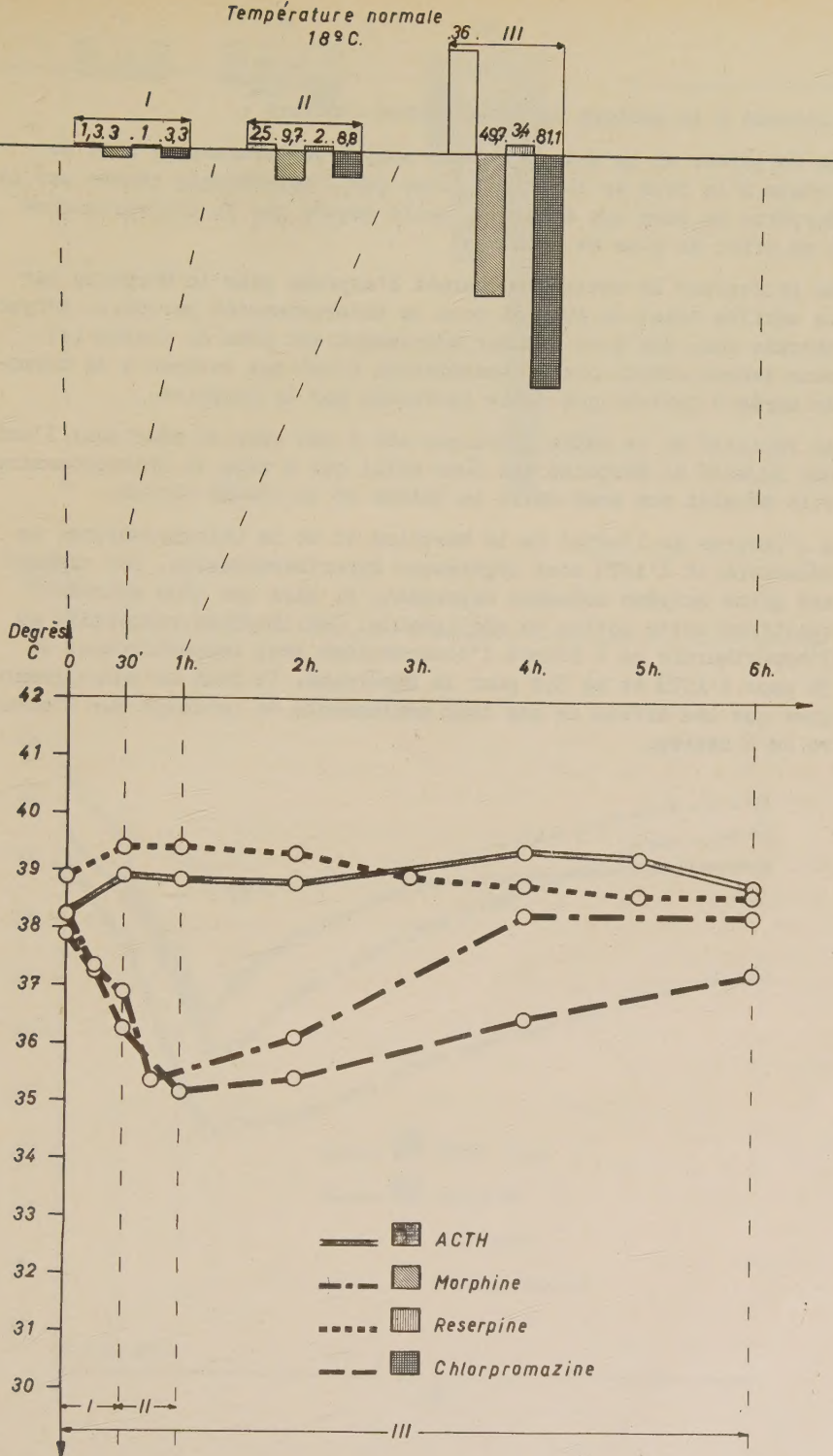


Figure 1 : Influence de 10 mg/kg de morphine, de 10 mg/kg de chlorpromazine, de 150 gamma/kg de reserpine, de 100 gamma/kg d'ACTH sur la température rectale du cobaye (injections s.c.).

Nous pouvons à la lecture de cette courbe conclure :

- 1) La Morphine, et la Chlorpromazine sont hypothermisantes chez le cobaye à la dose de 10 mg/Kg. Alors que l'hypothermie causée par la Morphine ne dure que 4 heures, celle causée par la Chlorpromazine a un effet de plus de 6 heures.

La profondeur de cette hypothermie s'exprime pour la Morphine par le chiffre total de 49,7 et pour la Chlorpromazine par 81,1. L'hypothermie donc due à ce dernier médicament est près du double (si nous tenons compte que la température n'est pas revenue à la normale après 6 heures) que celle provoquée par la Morphine.

La rapidité de la chute thermique est à peu près la même pour l'animal injecté de Morphine que pour celui qui a reçu la Chlorpromazine elle atteint son acmé entre la 30ième et la 60ième minute.

- 2) A l'inverse de l'effet de la Morphine et de la Chlorpromazine, la Réserpine et l'ACTH sont légèrement hyperthermisantes. Cet effet est d'une extrême modestie cependant, si bien que l'on pourrait qualifier cette action de négligeable. Les chiffres respectifs de l'hyperthermie en 6 heures d'observations sont respectivement de 36 pour l'ACTH et de 3,4 pour la Réserpine. Il faut en outre remarquer que les effets de ces deux médicaments se croisent sur l'horai-
re de 6 heures.

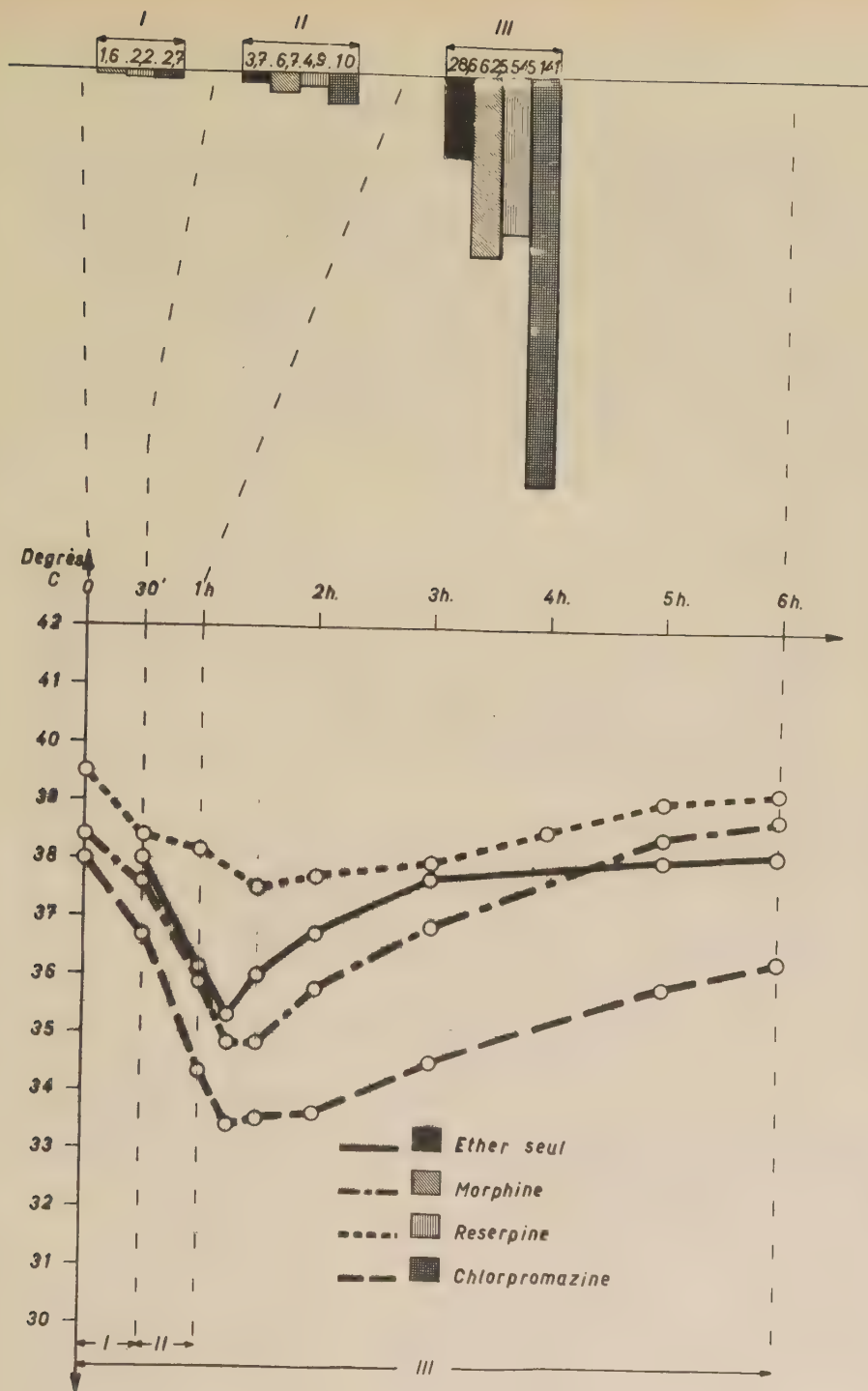


Figure 2: Influence de la narcose standard à l'éther sur la température rectale du cobaye, et sur les variations de cette température créées par l'injection de 10 mg/kg de morphine ou de chlorpromazine ou encore de 100 gamma/kg de résérpine.

La lecture de ces diagrammes nous montre que :

- 1) Une narcose standard de 30 minutes à l'éther est fortement hypothermisante chez le cobaye. L'acmé de cette hypothermie se place après la narcose soit entre la première et la deuxième heure. Cette hypothermie cependant n'est pas très durable puisque à la troisième heure la température est presque revenue à son point physiologique.
- 2) Une narcose standard à l'éther accentue fortement l'hypothermie créée par l'injection de Chlorpromazine surtout; elle potentialise également l'effet de la Résérpine d'hyperthermie et d'hypothermie.

Pour nous rendre compte de cette influence nous pouvons rapporter sur une tablelle les chiffres comparatifs de ces différentes actions. (Tablelle I).

Discussion et Conclusions.

Nous montrons que la Morphine est fortement hypothermisante chez le cobaye, mais qu'après la première vague réactionnelle il y a une phase d'hyperthermie modeste. La Morphine peut donc bien passer pour une médication hypothermisante et à la fois hyperthermisante; c'est là une question de l'horaire d'observation.

La Chlorpromazine est la drogue la plus hypothermisante au bilan de six heures, mais son acmé ne diffère guère de celui de la Morphine.

La Résérpine dessine quelques fluctuations du type hyperthermisant, mais ces fluctuations sont modestes et pourraient entrer dans les causes d'erreurs de toute observation biologique.

L'A C T H est comme la Résérpine douée que d'un faible effet hyperthermisant; les mêmes réserves s'appliquent là que celles que nous formulons pour la Résérpine.

La narcose standard à l'éther cause une forte hypothermie mais de durée limitée comparativement à la Chlorpromazine.

L'influence de la Morphine sur l'hypothermie de la narcose à l'éther montre une potentialisation de l'effet hypothermisant, celle de la Chlorpromazine par contre est infiniment plus significative alors que la Réseptine transforme l'hyperthermie en hypothermie.

PUISSANCE DES EFFETS RESPECTIFS

Effet sur la température de la Morphine, de la Chlorpromazine à 10 mg/Kg et de la Résépine à 100 gamma/Kg. Narcose faite 30 minutes après administration médicamenteuse.

Potentialisation de l'hypothermie de la Morphine et de la Chlorpromazine par la narcose à l'éther. Effet sur l'hypothermie provoquée par 100 gamma/Kg de Résépine.

Médicament	Index		
	0-30'	30'-60'	1h-6h.
Morphine	-3	-9,7	-49,7
Chlorpromazine	-3,3	-8,8	-81,1
Résépine	+1	+2	+3,4
Narcose seule		-3,7	-28,6
Narcose et Morphine	-1,6	-6,7	-62,5
Narcose et Chlorprom.	-2,7	-10	-141
Narcose et Résépine	-1,6	-4,9	-54,5
		-9,7/6,7	49,7/62,5
		-8,8/10	81 / 141
		+2 /4,9	+3,4/54,5

Tablelle I - La narcose à l'éther potentialise donc l'effet de la Chlorpromazine au maximum. Cette potentialisation est plus modeste. La Résépine vient d'hyperthermisante hypothermisante.

La lecture des indices inscrits sur la convention cm2 donne tous le détail des horaires.

De tels résultats s'ils peuvent s'extrapoler à la clinique nous confirment l'effet favorable de la Morphine et de la Chlorpromazine qui ajoutent à leur effet de potentialisation analgésique une potentialisation de l'hypothermie. Selon certains auteurs (16-18) une hypothermie jouerait un rôle de premier plan comme préventif du choc opératoire. Pour ce qui concerne la Réserpine, l'effet se renverse légèrement: d'hyperthermisante elle devient hypothermisante avec la narcose.

B I B L I O G R A P H I E

1. CERLETTI, A. FANCHAMPS, A.
Neuroplegie und kontrollierte Hypothermie
Schweiz, med. Wschr. 1955 No 1 p. 141-5

2. CERLETTI, A. et ROTHLIN, E.
Untersuchungen zur Frage der Pharmakodynamisch induzierten Hypothermie.
Acta Neuro Vegetative 1955 T. VI p. 260

3. DONNET, V. ZWIRN, P et ARDISSON, J.L.
L'Hypothermie de déconnection centrale.
C.R. de la Société de Biologie 1955 T. 149 p. 754.

4. CAHN, J. DUBRASQUET M. GEORGES G. et PIERRE R.
Protection contre le stress pas anesthésié potentialisée et l'hibernation artificielle.
IVème Congress International de Thérapeutique.
Rome Sept. 1954, p.181.

5. DECOURT, Ph. BRUNAUD M et S.
Action d'un narcobiotique (Chlorpromazine) sur la température centrale des animaux homéothermes soumis à des températures ambiantes supérieures, égales ou inférieures à leur température centrale normale.
C.R. de la Société de Biologie 1953, T. 141, No 19-20 p. 1605
1609

6. GIAJA J. et MARKOVICGIAJA L.
La chlorpromazine et la thermorégulation
C.R. de la Société de Biologie 1954, T 149 No 9-10. P.842-844.

7. GEORGES G. et CAHN, J.
Hibernation artificielle et inhibition hypophyse surrénalienne
C.R. de la Société de Biologie 1954 No 21-22 pp. 1806-1810.
-
8. HALPERN B.N. et LIAKOPOULOS P.
Action comparée de la prométhazine et la chlorpromazine sur la température chez le rat et le cobaye.
C.R. de la Société de Biologie 1954, t.148 No 11-12, p.955,959
-
9. HERMANN, H.
Les effets de l'hypothermie provoquée sur le choc traumatique expérimental
Gazette des Hôpitaux 1955, No 11 p. 420-422.
-
10. LABORIT, H.
Sur la Physio-pathologie et le traitement des gelures.
Presse médicale 1952 t. 60 p. 1256-1258.
-
11. Bases physiologiques de la médication préanesthésique.
4ème Congrès International de Thérapie.
Rome 1954, 2 - 3 - 89.
-
12. M. HER, A, FORSTER,E et KAYSER Ch.
Recherches sur la durée de survie du Rat blanc hypothermique traité à la chlorpromazine.
C.R. Société de Biologie 1955 t. 149 p. 398.
-
13. POPOVIC V.
La chlorpromazine et la poikilothermie expérimentale.
C.R. de la Société de Biologie 1954, t. 148 No 9-10 p.845-846.
-

14. COURVOISIER S, FOURNEL J, DUCKOT R, KOLSKY M, et KOETCHET P.
Propriétés pharmacodynamiques du chlore 3 (diméthylamino 3' propyl) - 10 phenothiazine (4560 R.P.)
Archives Int. de Pharmacodynamie et de Therapie 1953 vol. 92
p. 305-361.
-
15. PLUMMER A.J. EARL A. SCHNEIDER JA, TRAPOLD J. et BARRETT W.
Pharmacology of RAUWOLFIA ALKALOIDS including Reserpine.
Annals of the N.Y. Academy of Sciences 1954, vol. 59 p. 8-21.
-
16. FAIRER JG.
The role of hibernation in the prevention and treatment of surgical shock.
Current Researches in Anaesthesia and Analgesia.
Sept. 1955, p. 250-260.
-
17. KRUGER J.
Zur Frage der künstlichen Wärmezufuhr oder Unterkühlung bei der postoperativen Schockbehandlung.
Zentral blatt für chirurgie (Leipzig) 1955, 80 (33) p. 1322-6.
-
18. TOSATTI E, BELLUCCI G.
Ipothermia ed ibernazione in chirurgia.
Minerva Chirurgica (Torino) 1955 (10) 4 p. 153-175.
-

